1935

Aus der Medizinischen- und Nervenklinik der Universität
(Direktor: Professor Reinwein)

...ine Medical Library

Beitrag zur Eisentheraphie

Einwirkung des haltbaren Ferro-Eisens (Ferrostabil) auf die Bildung roter Blutkörperchen, die Blutfarbstoffbildung und den Rest-Stickstoff

DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
HESSISCHEN LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU GIESSEN

vorgelegt von

Hans Petsch
aus Giessen

Giessen 1935

Druck von F. W. Kalbfleisch in Gelnhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent: Priv. Doz. Dr. H. E. Büttner.

Einen kurzen Auszug über die Pharmakologie des Eisens und seine Wirkung im menschlichen Organismus aus der Literatur, sowie die bisher erschienenen Arbeiten über Ferrostabil möchte ich vorwegnehmen.

Starkenstein (1) hat uns über die Pharmakologie und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel in seinen ausgedehnten Untersuchungen die wertvollsten Anhaltspunkte gegeben. Von diesen ausgehend berichtet Baur (2) zusammenfassend, daß sich nur die anorganischen Ferro-Verbindungen als pharmakologisch wirksam gezeigt haben, denn das Ferro-Jon stellt die beste Resorptionsform des Eisens dar, wie überhaupt nur Ferro-Verbindungen resorbiert werden können. Für die Lösung des Eisens im Magen ist die Dissoziation der Magensäure nicht maßgebend. Es können auch bei Fehlen freier Salzsäure große Mengen Eisen in Lösung gehen. Die Diffusion der einfachen Ferro-Salze durch tierische Membranen geht sehr leicht und so diffundiert das Ferrochlorid bei Fehlen von Sauerstoff sogar vollständig. Es interessiert uns ferner das Schicksal des Eisens im Organismus. Darüber ist bekannt, daß die Ferro-Verbindungen rasch zu Ferri-Verbindungen oxydiert werden, die dann recht lange im Blute kreisen. Die Ferri-Verbindungen werden dann reduziert und aus dem Blute vorwiegend in der Leber gespeichert und in der Milz abgelagert. Aus dem Blute wird das Eisen dann vorwiegend in der Leber gespeichert und in der Milz abgelagert.

Im Magen wird metallisches Eisen (Ferrum pulveratum, Ferrum reductum u. a.) unter dem Einfluß der Salzsäure zu Ferrochlorid gelöst. Dabei hat sich ferner gezeigt, daß bei kleinen Mengen von Eisen die Lösungsgeschwindigkeit anfangs proportional der Ausgangsmenge steigt, bei größeren Mengen dann aber zurückbleibt. Das kommt daher, daß anfangs viel Salzsäure verbraucht wird und der Rest derselben nur noch langsam das Eisen lösen kann. Unter allen Umständen entsteht aus dem metallischen Eisen im Magen Ferrochlorid und zwar umso mehr, je größer der Ueberschuß des vorhandenen Eisens ist, der in die Salzsäure gebracht wird. Der nicht gelöste Teil des Eisens gelangt in den Darm, wo die weitere Möglichkeit besteht, daß vorhandene Säuren, vor allem die Gallensäuren, eine Lösung des metallischen Eisens bewirken und noch der Resorption zugänglich machen.

Ueber die Wirkung des Eisens im Organismus, vor allem auf die Blutneubildung, haben die Versuche Starkensteins ergeben, daß es nur bei Anaemien bestimmter Aetiologie wirksam ist. Die Bindungsart und Oxydationsstufe ist dabei von entscheidender Bedeutung. Das Ferrochlorid hat sich stets als zweckmäßigstes Präparat mit therapeutisch bester Wirksamkeit ergeben, und es wird heute als das physiologische Eisenpräparat bezeichnet. Ferro-Verbindungen sind aber in Lösung garnicht, in Substanz nur unter bestimmten Bedingungen haltbar. Nur festes, wasserfreies Ferrochlorid ist beständig. Eine Giftwirkung der Eisensalze (4) ist bisher

noch nicht beobachtet worden. Auch ist von einer chronischen Eisenvergiftung nichts bekannt, obwohl die Möglichkeit durch kontinuierliche Eisenaufnahme lange Zeit hindurch durchaus denkbar ist. Versuche von Meyer und Williams (5) haben gezeigt, daß akute und chronische Eisenvergiftungen bei peroraler Zufuhr des Eisens nicht beobachtet werden konnten, obwohl subcutan oder intravenös gegebene Eisensalze sich ähnlich wie Arsenik als sehr giftig erwiesen haben.

Da man das Eisen als normalen Bestandteil des Blutes bzw. des Hämoglobins kennt, ist eines der Ziele der Eisentherapie eine Zufuhr zum Aufbau des Hämoglobins. Das normalerweise für den Blutaufbau nötige Eisen wird dem Organismus aus Wasser und Pflanzen als Ferribikarbonat zugeführt, aus der animalen Nahrung als organisch gebundenes Bluteisen.

Für die Blutbildung d. h. die Erythropoese ist wichtig, daß die Knochenmarkszellen genügend Eisen enthalten. (Das Eisen hat aber auch Bedeutung für die Zelltätigkeit anderer Gewebe). Es wird nach Einorganisieren in den Zellkern des Erythroblasten von diesem auf das Hämoglobin übertragen. Eine verminderte Hämoglobinbildung, die zur Anaemie führt, kann einmal ihre Ursache im Eisenmangel, andererseits in einer Störung der Knochenmarksfunktion haben und zwar derart, daß die Organisierung der Zellkerne behindert ist. Das Eisen hat die physiologische Bedeutung, einmal normaler Bestandteil aller Zellkerne zu werden, ferner aber auch dem Hämochromogen einverleibt zu werden, woraus Hämoglobin wird und der Synthese der Zellhämine dienen, die zum Atmungsferment werden.

Bisherige Arbeiten über Ferrostabil, dessen Wirkung und Dosierung.

Nachdem es Starkenstein gelungen ist, in dem Ferrostabil ein Ferrochlorid herzustellen, das durch eine luftundurchlässige Kapsel vor Sauerstoff und somit vor einer Oxydation geschützt ist, scheint nach den seitherigen Angaben die Eisentherapie um ein beachtenswertes Mittel reicher geworden zu sein. Wenn das Ferrostabil alle Voraussetzungen erfüllt, würde man immer mehr davon abkommen, Eisen als Ferrum reductum in den von Naegeli angegebenen hohen Dosen von 2,0—6,0 g zu geben. Diese hohen Dosen führen meist, wenn sie längere Zeit hindurch gegeben werden, zu erheblichen Magenbeschwerden. Mit dem Ferrostabil soll man in erheblich kleineren Dosen denselben Erfolg haben.

Wagner (6) hat an Hand mehrerer Fälle die Wirkung des Ferrostabils gezeigt und festgestellt, daß es gerade bei solchen sekundären Anaemien, bei denen eine spontane Remission nicht zu erwarten war, sehr erfolgreich verwendet werden konnte. Er sah stets einen gleichmäßigen Anstieg des Hämoglobins, sowie daneben einen entsprechenden Anstieg der Erythrozyten. Bei Blutungsanaemien, bei denen allerdings schon eine spontane Remission die Regel ist, sah er auf Ferrostabil hin einen auffallend raschen Anstieg von Hämoglobin und Erythrozyten. Versager hat er bei dieser Therapie nur selten beobachtet und stellte bei seiner Dosierung von **0,3—0,4 g täglich** eine ausnahmslose gute Verträglichkeit fest. Wagner sieht das Einsetzen der Blutregeneration in der bereits nach wenigen Tagen auftretenden großen Menge vitalgranulierter Zellen (Reticulocyten), bei denen er Werte bis 2% der Gesamtzahl feststellte. Das Hämoglobin und die Zahl der roten Blutkörperchen erreichten nach seinen Aufzeichnungen oft schon nach 3—4 Wochen Normalwerte.

Schmitz (7) machte ähnliche Beobachtungen in Fällen von Anaemien, die sich gegen Leber- und Magenpräparate refraktär verhielten. Er gab täglich 0,45 g Ferrostabil und sah dabei gute Erfolge, in vielen Fällen bessere als mit anderen gebräuchlichen Eisenpräparaten, besonders dem Ferrum reductum.

Bei allen vorgenannten Untersuchungen zeigte sich das Ferrostabil in Wirksamkeit und Verträglichkeit den anderen Eisenpräparaten überlegen. Wagner (6) schreibt in seiner Arbeit schon, daß zum Nachweis einer stimulierenden Wirkung des Eisens als Testobjekt nur solche sekundären Anaemien in Frage kommen, bei denen eine spontane Remission nicht zu erwarten ist. Die praktische Erfahrung hat uns stets gezeigt, daß sekundäre Anaemien bei akuten und chronischen Hämorrhagien oder schweren Infektionskrankheiten, sowie solche, die nach einer Intoxikation (z. B. Schwangerschaftsanaemie u. a.) eintreten, bereits ohne Eisentherapie

die Neigung haben, sich zu bessern bzw. überhaupt nicht darauf anzusprechen.

Nach dem bisher Gesagten und den bis jetzt erschienenen Arbeiten über die Eisentherapie sah ich meine Aufgabe darin, die Einwirkung von haltbarem Ferro-Eisen auf das Blutbild bei solchen Patienten zu untersuchen, die nur eine geringe sekundäre Anaemie hatten und bei denen eine spontane Remission von vornherein auszuschließen war. Ich habe bei Untersuchungen nur zwei Fälle von Blutungsanaemien zum Vergleich gewählt, im übrigen aber Patienten genommen, die schon längere Zeit wegen chronischer Lungentuberkulose in unserer stationären Behandlung standen. Es fand sich bei ihnen durchweg eine mehr oder weniger starke sekundäre Anaemie, die keine Neigung zur Besserung, eher zur Verschlimmerung zeigte. Letzteres ist deutlich bei meinen später beschriebenen Fällen 3 und 4 zu sehen.

Die Hämoglobin-Bestimmung und Zählung der Erythrozyten machte ich durchschnittlich jeden 2.—3. Tag, um auch geringere Schwankungen feststellen zu können.

Die Zahl der Reticulocyten verfolgte ich deshalb genau, weil sie wohl ohne Zweifel als ein Test für den Grad des Knochenmarkreizes anzusehen ist. Näheren Aufschluß hierüber geben uns besonders Arbeiten von Wichels, Nageli und anderen. Neben der Zahl der Reticulocyten kontrollierte ich gleichzeitig den Rest-Stickstoff, um eine Beobachtung Büttners (10) näher zu verfolgen, auf die ich später bei der Besprechung der Rest-Stickstoff-Veränderungen zurückkommen will.

Methodisches:

Den Hämoglobingehalt bestimmte ich mit einem nach dem Bürkerschen Hämoglobinometer exakt geeichten Hämometer von Leitz. Ich führte diese Bestimmungen der größeren Genauigkeit wegen oft mehrmals hintereinander aus. Wichtig ist bei dieser Bestimmung der Zeitfaktor, wie lange man die Salzsäure auf das Blut einwirken läßt. Ich habe gefunden, daß man am sichersten 5 Minuten lang wartet, bevor mit Aqua destillata aufgefüllt wird. Bei den heute noch vielfach in Gebrauch befindlichen Hämometern nach Sahli und anderen liegt die Ungenauigkeit der Hämoglobinbestimmung, wie wir durch viele Prüfungen wiederholt festgestellt haben, an dem oft sehr unterschiedlichen Farbton der Vergleichsröhrchen, sowie an einer falsch geeichten Skala des Hämoglobinröhrchens. Die neuen Hämometer von Leitz haben hingegen ziemlich übereinstimmende Vergleichsfarben, sodaß sich kleinere Abweichungen nach Eichung mit dem Bürkerschen Apparat leicht durch einen Index umrechnen lassen. Ich habe mir zu meinen Bestimmungen einen Leitz'schen Apparat gewählt, der nach Vergleich mit dem Bürker'schen sehr gute Werte gab. Daher glaubte ich mich berechtigt, bei meiner Arbeit auch mit einem Leitz'schen Apparat auszukommen.

Nach Bürkers Angaben findet man im menschlichen Blute normalerweise folgende Hämoglobinwerte:

bei der Frau:	13,5—14,5 g%
beim Manne:	14,5—16,0 g%.

Zur Zählung der Erythrozyten benutzte ich eine der gebräuchlichen Zählkammern von Zeiß-Thomas. Zur Darstellung der Reticulocyten färbte ich Blutausstriche mit der Supravitalfärbung mit Brillant-Kresylviolett. Mit einem Zählocular stellte ich dann die Zahl der vitalgranulierten Zellen unter 1000 bis 2000 roten Blutkörperchen fest, aus der ich dann den Prozentgehalt umrechnete.

— — — —

Zu meinen Untersuchungen habe ich, wie bereits erwähnt, das von Schering-Kahlbaum-Berlin hergestellte stabilisierte Ferrochlorid „Ferrostabil" benutzt, wovon jedes Dragee 0,05 g Ferrochlorid enthält. Die Zählung der Erythrozyten und die Hämoglobinbestimmung machte ich möglichst jeden 2.—3. Tag mehrere Wochen hindurch. Die Zahl der Reticulozyten unterlag keinen großen Schwankungen, sodaß ich eine häufigere Zählung nicht für nötig erachtete.

Die Tabellen 1—10 entsprechen den Versuchen 1—10. Ich habe die Tabellen am Schlusse der Arbeit angeführt.

Versuch 1.

Fräulein K. M. aus E., 19 Jahre alt.
Diagnose: linksseitige exsudative Lungenspitzen-Tbc.
Eine gut aussehende, kräftige Patientin mit allgemeinem Wohlbefinden und gutem Appetit.

Das Blutbild zeigte bereits nach kurzer Zeit bei gleichmäßiger Eisenmedikation einen schönen Anstieg der Hämoglobin-Werte. Von 11,0 g% Hämoglobin vor der Eisengabe erreichte ich hier innerhalb von 3 Wochen die Norm von 13,5 g% Hämoglobin. Die Zahl der roten Blutkörperchen wies normale Werte auf, die Schwankungen liegen noch im Bereiche von Fehlergrenzen. Die Reticulozytenzahl läßt einen bedeutenden Knochenmarksreiz nicht erkennen.

Beachtenswert ist bei fast allen Versuchen eine Unterbrechung des Hämoglobinanstieges, häufig sogar eine Verminderung des Hämoglobins, nach Absetzen der Eisengaben. Ich mußte wegen Fehlens von Ferrostabil an zwei Tagen die Gabe unterbrechen.

Versuch 2.

Fräulein M. B. aus B., 15 Jahre alt.
Diagnose: Seropneumothorax nach rechtsseitiger exsudativer Lungen-Tbc.
Eine etwas blasse Patientin in reduziertem Ernährungszustand. Leidliches Allgemeinbefinden, Appetit mäßig.

Auch hier liegen vor der Behandlung die Erythrozyten-Werte innerhalb der Norm. Ein bedeutender Anstieg war nicht zu erwarten. Auch dürften die Schwankungen im Anfang der Behandlung auf die Menses zurückzuführen sein, welche vom 8.—10. X. dauerte. Das Hämoglobin stieg vom Beginn der Behandlung gleichmäßig an, doch zeigt es auch zur Zeit der Menses einen kurzen Stillstand. Ich habe überhaupt bei allen Versuchen feststellen können, daß bei Absetzen der Medikation oder einer geringen Blutung z. B. Menses zuerst die Erythrozyten und etwas später erst

das Hämoglobin diese Störung zeigen. — Hier hatte die Unterbrechung der Eisengabe nur wenig Einfluß.

Die Reticulocyten zeigen einen geringen Anstieg, der aber nicht zu weitgehenden Schlüssen berechtigt. Patientin fühlte sich nach 8 Tagen bereits bedeutend wohler und bekam besseren Appetit. Die Nahrung wurde hier, wie in allen anderen Fällen nicht schematisiert. Die Gesichtsfarbe der Patientin bekam ein erheblich frischeres Aussehen.

Versuch 3.

Frau L. H. aus H., 50 Jahre alt.
Diagnose: doppelseitige exsudative Lungen-Tbc.
Etwas blaß aussehende Patientin in ausreichendem Ernährungszustand. Keine besonderen subjektiven Beschwerden.

Vor der Eisenmedikation war der Hämoglobingehalt des Blutes unverändert, ebenso die Zahl der roten Blutkörperchen. Die Reticulocyten waren etwas vermehrt.

Nach der Verabreichung von Ferrostabil sah ich zunächst ein deutliches Sinken der Erythrozyten und des Hämoglobins. Ich habe hier die Bestimmungen mehrfach gemacht, um etwaige Ungenauigkeiten auf ein Mindestmaß zu beschränken, da ich keinen gleichmäßigen Anstieg feststellen konnte. Merkwürdig bleibt in diesem Falle das wechselnde Ansteigen und Sinken der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte, wofür eine äußere Ursache nicht in Betracht kam.

Die Dragees hat Patientin stets v o r dem Essen genommen, da sie über U e b e l k e i t klagte, wenn sie dieselben nach der Mahlzeit einnahm. Nach 14 Tagen bekam sie auch jetzt wieder Uebelsein und Brechreiz. Stuhlgang und Verdauung waren ohne Besonderheiten, Magen-Darmtraktus ohne pathologischen Befund. Inwieweit hier das Alter und die Dosierung des Ferrostabils eine Rolle spielte, konnte ich bei meinen Untersuchungen nicht klären.

Versuch 4.

Fräulein E. T. aus A., 17 Jahre alt.
Diagnose: doppelseitige exsudative Lungen-Tbc.
Patientin sieht sehr blaß aus, Schleimhäute ausreichend durchblutet, keine Cyanose. Sie gibt an, daß sie schon sehr lange so blaß sei. Der Appetit ist gering, Pat. fühlt sich oft sehr müde und matt. Das Gesamtblut zeigt keine auffallende Veränderung, nur ist der Hämoglobinwert ziemlich niedrig. Es handelt sich hier um eine reine sekundäre Anaemie mit einer Erythrozytenzahl von 421 000 und 7,4 g% Hämoglobin. — Nach Verabreichung von täglich 0,6 g Ferrostabil steigt das Hämoglobin prompt an, fällt nach den Menses am 5.—8. X. 34 sofort etwas. Dann wieder allmählicher Anstieg bis zum Aussetzen der Eisenmedikation am 13.—14. X. 34, wo es wiederum etwas sinkt. Nach Fortsetzung der Behandlung setzt erneut ein Ansteigen ein. — Man sieht hier sehr gut, wie notwendig bei diesen besonderen Arten der sekundären Anaemie bei Lungentuberkulose die Verabreichung von Eisen zum Aufbau des Hämoglobins ist.

Bei dieser blassen und schwächlichen Patientin konnte man sehr schön neben der Besserung des Blutbildes eine leichte Rötung der Wangen, stärkere Durchblutung der Schleimhäute, sowie eine Zunahme des Appetits beobachten. Patientin gab an, sich auch im allgemeinen etwas wohler und kräftiger zu fühlen. Es findet sich in diesem Falle deutlich die Ansicht bestätigt, daß Eisen ein Tonikum ist. Ich komme hierauf bei der Besprechung der Rest-Stickstoff-Veränderungen noch eingehender zu sprechen.

Versuch 5.

Fräulein S. H. aus M., 25 Jahre alt.
Diagnose: doppelseitige exsudative Lungen-Tbc. Verdacht auf Darmtuberkulose.
Blasse Patientin, die schon längere Zeit einen sanguinolenten Auswurf hat. Pat. hat seit längerer Zeit sehr stark an Gewicht abgenommen. Der Hämoglobingehalt beträgt nur 8,9 g% bei 4 700 000 Erythrozyten. Ich gab Patientin 3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil, woraufhin ich einen prompten und raschen Anstieg des Hämoglobins sah. Durch eine stärkere Hämoptoe am 21. X. sanken die Erythrozytenzahl und das Hämoglobin erheblich, etwas unter den Wert vor der Behandlung. Doch setzt ziemlich rasch erneuter Anstieg ein. Am 6. XI. hatte Patientin abermals eine starke Hämoptoe, bei der sie ad exitum kam.

Bei der Obduktion fand sich außer der indurierenden exsudativen mit Kavernenbildung einhergehenden Lungen-Tuberkulose noch eine Kehlkopf-Tbc. und Dickdarm-Tbc. Ferner infektiöse Milzschwellung und Stauungsleber.

Hier sah man deutlich, daß der Organismus nicht in der Lage war, wie Heubner (12) sagt, das aus der Nahrung aufgenommene Eisen zum Aufbau des Hämoglobins zu verwerten. Nach Zuführung von Ferrochlorid stieg das Hämoglobin prompt an.

Versuch 6.

Frau E. R. aus K., 24 Jahre alt. Gravidität mens V.
Diagnose: doppelseitige exsudative Lungenspitzen-Tbc. im Anfangsstadium. Dies war bei meinen Untersuchungen der einzige Fall, bei dem ich keinen rechten Erfolg habe feststellen können.
Bei einem Kurzversuch zur Prüfung von Rest-Stickstoff-Veränderungen nach Eisengaben am 17. X. 34 habe ich eine einmalige Dosis von 0,8 g Ferrostabil gegeben, während Patientin sonst 3 mal täglich 0,4 g bekam. Welches die Ursache obengenannten Mißerfolges war, konnte ich leider nicht mehr klären, da die Patientin plötzlich die Klinik verließ, bevor meine Untersuchungen abgeschlossen waren. — Es ist natürlich auch an die Gravidität zu denken, die möglicherweise als Ursache für den Mißerfolg in Frage zu ziehen ist.

Versuch 7.

Frau A. D. aus W., 43 Jahre alt (Frauenklinik-Gießen).
Diagnose: Uterus myomatosus.

In meine Versuchsreihe habe ich auch Patientinnen aus der Frauenklinik mit starken sekundären Blutungen eingeschlossen. Leider wurde ein

Teil der Patientinnen sehr bald wieder entlassen, daß ich die zu kurzem Versuche nicht für beweisend genug halte, um sie hier mit anführen zu können. Ich will nur zwei erwähnen, Versuche 7 und 10.

Wegen starken Blutverlustes vor der Kliniksaufnahme erhielt Patientin bei der Vorbereitung zur Operation 3 mal täglich 1,0 g Ferrum reductum. Das Hämoglobin stieg in einer Woche von 8,8 g% auf 9,7 g%. Nach der abdominalen Radikaloperation betrug es nur noch 7,3 g% bei einer Erythrozytenzahl von 3 000 000 und einer Reticulocytose von 5,6%. Nun gab ich 3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil, gegenüber dem stark reduzierten Hämoglobin eine geringe Dosis. Das Hämoglobin stieg in einer Woche um 1,5 g% an, wogegen mit dem Ferrum reductum in derselben Zeit nur ein Anstieg um 0,9 g% erreicht wurde. Es könnte der Einwand gemacht werden, daß vor der Operation eine dauernde Blutung einen rascheren Anstieg verhindert habe, während bei der Behandlung nach der Operation dieselbe weggefallen war. Doch muß ich bemerken, daß nach Aussage des behandelnden Arztes nach der Kliniksaufnahme eine Blutung nicht mehr stattgefunden habe.

Interessant ist die Reticulocytose, die nach der Operation festgestellt werden konnte. Hier hat die Blutung deutlich einen starken Reiz auf das Knochenmark ausgeübt.

Bei dieser sekundären Blutungsanaemie war ja unbedingt mit einer spontanen Remission zu rechnen. Ohne Eisengabe wäre ein Anstieg des Hämoglobins in so verhältnismäßig kurzer Zeit aber wohl nicht möglich gewesen, wie ich in zwei Fällen gesehen habe, wo es sich um sekundäre Anaemien post operationem gehandelt hat, bei denen aber kein Eisen gegeben wurde. In diesen Fällen war das Hämoglobin nur um 0,5 und 1,0 g% in 1½ Wochen angestiegen. Die Zahl der Erythrozyten nahm hier wie in den mit Eisen behandelten Fällen fast gleich zu.

Ich habe bei allen Versuchen stets eine Verschiebung des Färbe-Indexes feststellen können, der nach Eisengabe im allgemeinen größer geworden war. Der Gehalt eines einzelnen Eyrthrozyten an Hämoglobin nahm durch Eisenmedikation zu.

Versuch 8.

Frau E. H. aus G., 53 Jahre alt.
Diagnose: linksseitige zirrhotische Lungenspitzen-Tbc.

Eine blasse, aber kräftige und gut ernährte Patientin mit normalem Gesamtblutbild. Nach 3 Tagen Behandlung mit Ferrostabil erreichte ich einen Anstieg des Hämoglobins um 0,8 g%. Ich muß hier besonders betonen, daß ich in allen etwas kritischen Fällen, so auch hier, die Bestimmungen jedesmal mehrfach machte. — Das Hämoglobin sank nach kurzer Zeit etwas ohne erkennbaren Anlaß, um dann wieder anzusteigen. Da es sich anfangs um ein normales Blutbild handelte, war an sich keine große Wirkung des Eisens zu erwarten, wie uns aus dem Schrifttum genügend bekannt ist. Denn Eisen soll ja auf ein normales Blutbild keinerlei Einfluß haben. Dennoch ist in diesem Falle eine Wirkung des Ferrostabils nicht auszuschließen, da ein Anstieg des Hämoglobins bei einer Zufuhr von Ferro-Eisen auch bei einem normalen Hämoglobingehalt denkbar ist. Früher beschriebene

Fälle, bei denen man durch Eisengabe einen normalen Hämoglobingehalt nicht erhöhen konnte, wurden ja mit Ferri-Eisen behandelt, da man noch kein haltbares Ferro-Eisen kannte.

Versuch 9.

Fräulein M. R. aus G., 21 Jahre alt.
Diagnose: linksseitige zirrhotische Lungenspitzen-Tbc.

Eine sehr blasse Patientin in reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand. Etwas verminderter Hämoglobingehalt bei fast normaler Erythrozytenzahl. Ich gab der Patientin 3 mal täglich 0,5 g Ferrostabil, eine sehr hohe Dosis. Nach anfänglichem Sinken stieg das Hämoglobin gleichmäßig an. Ich mußte diese Dosis nach 6 Tagen auf 3 mal täglich 0,3 g reduzieren, da Patientin etwa 1 Stunde nach Einnahme der Dragees Uebelkeit und Brechreiz bekam. Die verminderte Dosierung wurde dann sehr gut vertragen.

Versuch 10.

Frau M. D. aus W., 27 Jahre alt (Frauenklinik-Gießen).
Diagnose: Eklampsie und sekundäre Blutungsanaemie (post partum).
Patientin hat bei der Geburt einen starken Blutverlust gehabt, nach welchem der Hämoglobingehalt auf 9,14 g% und die Erythrozytenzahl auf 2 900 000 gesunken waren. Die Patientin war im übrigen gesund und kräftig gebaut. Sie bekam 3 mal täglich 0,1 g Ferrostabil und hatte bei der Entlassung nach 9 Tagen bereits 10,4 g% Hämoglobin und 3 800 000 Erythrozyten. Der Hämoglobinanstieg ist hier nicht besonders hoch und wäre eine höhere Dosierung des Ferrostabils angezeigt gewesen. Dennoch ist das Hämoglobin in 9 Tagen um 1,26 g% angestiegen.

— — — —

Der Einfluß des Ferrostabils, wie überhaupt auch anderer Eisenpräparate, auf die Bildung roter Blutkörperchen wurde im Schrifttum schon eingehend besprochen, sodaß ich meine Fälle nur als Ergänzung erwähnen will.

Naegeli (8) bezeichnet in seiner Stellungnahme zur Frage der Eisenwirkung bei Anaemien, speziell der Chlorose, das Eisen als ein Reizmittel für das Knochenmark. An Stelle des Fettmarkes tritt rotes funktionierendes Knochenmark. Es ist hierbei aber nicht zu vergessen, daß bei der Betrachtung aller Faktoren, die einen Reiz auf das Knochenmark ausüben, eine Blutung als solche schon einen starken Reiz ausübt. Das sieht man deutlich bei den sekundären Anaemien nach stärkerem Blutverlust, nicht zuletzt auch bei der Anaemie perniciosa, bei der zwar nicht eine Blutung, sondern ein rascher Untergang der Erythrozyten im Vordergrund steht. Ohne Eisengaben sieht man bei diesen Anaemien schon nach kurzer Zeit das Auftreten einer Reticulocytose, ein Zeichen, daß das Knochenmark in verstärktem Maße rote Blutkörperchen ausschwemmt. Im Blute ganz gesunder Menschen beträgt die Zahl der vitalgranulierten Zellen (Reticulocyten) normalerweise 0,4—0,5%. Nach stärkeren Blutungen findet man sehr bald Zahlen von 1,0 bis 10,0 %, also ganz bedeutende Reticulocytosen. Würde die perorale Zufuhr von Eisen den Reiz auf das Knochenmark verstärken, so hätte ich bei

meinen Fällen 7 und 10 eine Zunahme der vitalgranulierten Zellen sehen müssen. In beiden Fällen ging aber mit Zunahme der Erythrozyten die Zahl der Reticulocyten zurück. Die Eisenmedikation konnte den schon starken Knochenmarksreizzustand nicht erhöhen. Anders war es in den übrigen Fällen. Hier sieht man deutlich nach Einsetzen der Eisentherapie ein Ansteigen der Reticulocyten bis 1,0% und mehr.

Man sieht demnach, daß in solchen Fällen, wo ein bemerkenswerter Knochenmarksreiz nicht stattgefunden hat, das Eisen einen solchen hervorrufen kann. In Fällen schwerer sekundärer Anaemie, wo die Blutung bereits einen Reiz erzeugt hat, kann Eisen denselben nicht mehr verstärken. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, war in den Fällen 1—6 die Zahl der Reticulocyten normal bzw. nur wenig erhöht. Nach Gabe von Ferrostabil nahm die Zahl derselben deutlich zu. Die Knochenmarkszellen bekommen durch die Eisentherapie das zur Neubildung roter Blutkörperchen notwendige Eisen und arbeiten in verstärktem Maße.

Aus diesen Erfahrungen heraus ist wohl die Folgerung berechtigt, daß man aus der Zunahme vitalgranulierter Zellen im Blute auf eine gesteigerte Knochenmarkstätigkeit schließen darf. Die bereits erwähnte Beobachtung Naegelis habe ich demnach bei meinen Untersuchungen bestätigt gefunden.

Ueber den Einfluß des Eisens auf die Blutfarbstoffbildung sind in der Literatur bereits zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden. Ich will deshalb hier nur speziell die Wirkung des haltbaren 2-wertigen Eisens, des Ferrostabils erwähnen.

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, erreichte ich bei den verschiedenen Dosierungen des Ferrostabils ohne Ausnahme einen gleichmäßigen Anstieg des Hämoglobins, oft schon in kurzer Zeit bis zu Normalwerten. Sehr deutlich ist in den Fällen 1, 3, 4, 5 zu erkennen, welche Wirkung das Ferrostabil auf die Hämoglobinbildung hat. Fälle, bei denen ohne Eisentherapie keine Besserung der Hämoglobin-Werte festzustellen war, zeigten auf Gabe von Ferrostabil einen deutlichen Anstieg des Hämoglobins. Sobald aber die Verabreichung der Dragees unterbrochen wurde, sanken die Werte sofort, um bei erneuter Therapie wieder anzusteigen. Erstens sieht man in diesen Fällen die Unmöglichkeit einer spontanen Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute ohne Eisenzufuhr, zweitens die ausgezeichnete Wirkung des Ferro-Eisens. Die Dosierung spielt natürlich auch eine große Rolle bei dieser therapeutischen Wirkung. Sicherlich hätte ich in den Fällen 2, 3, 4 und 7 mit etwas höheren Dosen einen rascheren Erfolg sehen können, da diese Fälle ganz besonders auf eine Eisenzufuhr angewiesen waren, um Normalwerte im Blutbild zu erreichen. Die Fälle 4 und 5 sind ein besonders gutes Beispiel dafür. Solange hier noch die chronische Infektion der Tuberkulose, die die Anaemie verursacht hat, bestehen bleibt, kann nicht mit einer spontanen Remission gerechnet werden. Gerade in diesen Fällen ist eine Therapie mit Eisen, wie es meine Untersuchungen zeigen, angebracht, um dem Organismus die nötigen Mengen Eisen zuzuführen und ihn damit zu kräftigen.

Solange bei den angeführten Patienten die Tuberkulose weiterbesteht, ist nach Erreichung eines normalen Blutbildes durch Eisentherapie

mit der Möglichkeit eines Rückganges der Werte zu rechnen, da ja die ursächliche Noxe, die chronische Infektion, nicht ausgeschaltet ist. Da das Ferrostabil aber schon in recht kleinen Dosierungen sehr gut wirksam ist, kann man es lange Zeit hindurch geben, um den erreichten Erfolg damit beizubehalten.

Bei den behandelten Patientinnen besserte sich trotz fortbestehender Krankheit der Allgemeinzustand ganz deutlich, wenn ich dabei auch eingestehen muß, daß für Angaben der Patientinnen über ihr Befinden nach der Eisentherapie der psychische Faktor eine erhebliche Rolle mitspielt. Denn es braucht eine Patientin meist nur zu erfahren, daß sie ein Eisenpräparat bekommt, dann wird schon durch den im Volke bekannten Heilerfolg der früher so beliebten Eisentinkturen usw. ein gewisses Plus für den therapeutischen Erfolg geschaffen. — Bei diesen Eisentinkturen möchte ich daran erinnern, daß sie durch die Herstellung mit feinsten Geschmackkorrigentien und durch Zusatz geringer Alkoholmengen besonders beliebt waren, aber meist nur nach enormen Quantitäten einen wirklichen Erfolg zeigten. Was früher als Blutarmut bezeichnet und mit solchen Eisentinkturen behandelt wurde, läßt sich heute nicht mehr einwandfrei nachweisen. Doch ist es sonderbar, daß heute noch Patienten zum Arzt kommen, um wegen schlechten Appetits und angeblicher Blutarmut Eisentinkturen verschrieben zu bekommen. — Die Ferrostabil-Dragees wurden von den Patienten auch durchweg gerne eingenommen, denn ihre Größe ist so gehalten, daß sie jedermann ohne Schwierigkeit schlucken kann.

Sehr interessant waren die Beobachtungen, die ich bei der **Kontrolle** des **Reststickstoffes** nach Eisengaben machte.

Meyer Gottlieb (9) weist bei seiner Besprechung der Pharmakologie des Stoffwechsels auch auf das Eisen hin, daß man es wahrscheinlich zu den Stoffwechselgiften zu rechnen habe. Dafür spreche der Einfluß auf die Blutbildung sowie seine tonische Wirkung auf den allgemeinen Ernährungs- und Kräftezustand. Eine oxydationshemmende Wirkung des Eisens konnte er direkt nicht nachweisen, obwohl durch die verschiedenen Beobachtungen der Eisenwirkung eine solche durchaus denkbar ist. Es wäre hier zur näheren Klärung eine Prüfung des Sauerstoff-Verbrauches nach Eisengaben notwendig. Ich selbst habe daher bei meinen Versuchen auch Grundumsatz-Bestimmungen nach Ferrostabilgaben gemacht, konnte aber keinerlei Einwirkung feststellen. Ich bin daher auf diese Untersuchungen nicht näher eingegangen.

Einer Anregung Büttners zufolge habe ich nach Eisengaben den Reststickstoff verfolgt, einmal bei Patienten längere Zeit hindurch, dann aber auch in Kurzversuchen im Verlaufe einiger Stunden. Büttner hatte nämlich bei früheren Untersuchungen gefunden, daß eine Reihe von Substanzen, die eine Reticulocytose des Blutes verursachen, Reststickstoff-Veränderungen im Blute nach sich ziehen. Unter anderem fand er dies bei Arsen, Phosphor und ähnlichen Stoffen. Näheres darüber geht aus den Arbeiten Büttners (10), Klingelhöfers (11), Ohnacker (12) und Weimar (13) hervor, welche die Reststickstoffveränderungen bei den einzelnen Stoffen untersucht haben.

Da nun die Vermutung nahe lag, daß das Eisen auch eine Einwirkung auf die assimilatorischen resp. dissimilatorischen Prozesse im menschlichen Organismus hat, ferner gewisse Beziehungen zwischen Reststickstoff-Veränderungen und der Zahl der Reticulocyten bestehen könnten, habe ich die nachfolgenden Untersuchungen angestellt, die im einzelnen aus den Tabellen ersichtlich sind.

Bei der Verfolgung des Reststickstoffes einige Wochen hindurch konnte ich Veränderungen nach Eisengaben in verschiedenen Dosierungen nicht beobachten. Die geringen Schwankungen, die aus den Versuchen 1, 2, 3, 4 und 6 ersichtlich sind, geben keinen verwertbaren Anhalt, daß sie durch die Eisengaben hervorgerufen sind. Ich habe die Bestimmungen alle morgens nüchtern bei den Patienten ungefähr zu gleicher Zeit gemacht, da ja bekannt ist, daß der Reststickstoff im Laufe des Tages und vor allem nach Nahrungsaufnahme geringen Schwankungen unterliegt.

Bei der Bestimmung des Reststickstoffes sind Fehler insofern auszuschalten als ich dieselben in allen Fällen dreifach machte, um dadurch auch kleine Ungenauigkeiten möglichst auszugleichen. Ich gebrauchte die nach Pinkussen modifizierte Kjeldahl-Methode und bei den Versuchen 8 und 9, sowie den Kurzversuchen die Mikro-Reststickstoff-Bestimmung nach Bang.

Bei meinen Patienten lagen die Werte des Reststickstoffes durchweg innerhalb der Norm. Es dürfte daraus erklärlich sein, daß ich keine nennenswerten Schwankungen sehen konnte. Ich habe daher als Gegenstück Patienten mit einem erhöhten Reststickstoffwert im Blute gewählt und bei diesen den Reststickstoff in Kurzversuchen kontrolliert. Hier sahen dann die Ergebnisse auch ganz anders aus. Die Versuche machte ich an Patienten derart, daß ich sie morgens nüchtern ließ und erst eine Bestimmung vor der Eisengabe machte. Dann gab ich Eisen in Form des Ferrostabils und bestimmte stündlich den Reststickstoff nach der Mikro-Methode. Ich gab verschiedene Dosen, einmal die therapeutisch gebräuchlichen Mengen von 0,2 g Ferrostabil, in anderen Fällen höhere Dosen von 0,3 und 0,5 g und dann hohe Dosen von 0,8 g Ferrostabil. — Es waren bei diesen Versuchen Patienten, die sich in der Rekonvaleszenz nach Angina, Scharlach und Pleuritis befanden mit Ausnahme von Fall 21, wo es sich um eine Lungertuberkulose handelte.

Versuch 11.

Bei diesem Patienten war der Reststickstoff etwas erhöht. Auf die Gabe von 0,2 g Ferrostabil stellte sich bereits nach einer Stunde die Wirkung in einem deutlichen Anstieg des Reststickstoffes im Blute ein, der in den folgenden beiden Stunden aber sank und vier Stunden nach der Eisengabe erheblich unter den Ausgangswert gesunken war.

Versuch 12.

Vor der Eisengabe war hier der Reststickstoff leicht erhöht, nämlich auf 56 mg %. Ich gab 0,2 g Ferrostabil, worauf ich nach einer Stunde ein Sinken des Reststickstoffes auf 27 mg % sah. In den folgenden beiden Stunden stieg er etwas an, um nach nochmaligem kurzen Sinken weiter anzusteigen.

Normalerweise findet man im menschlichen Vollblute Reststickstoff-Werte von 35—45 mg in 100 ccm Blut.

Versuch 13.

Da ich feststellen wollte, welchen Schwankungen eventuell bei den von mir zu untersuchenden nüchternen Patienten der Reststickstoff unterworfen war, bestimmte ich den Reststickstoffwert nach einer Stunde nochmals und fand in diesem und dem folgenden Fall kaum eine Aenderung. Nach der Gabe von 0,2 g Ferrostabil trat auch hier wieder prompt ein deutliches Sinken der Reststickstoffwerte ein. Nach zwei Stunden steigt der Reststickstoff wieder an und erreicht nach einer weiteren Stunde den Ausgangswert. Hier sank der Reststickstoff nach Eisengabe von 40 auf 24 mg %.

Versuch 14.

Die beiden Nüchternuntersuchungen zeigten eine geringe Schwankung um 2 mg %. Nach der Eisengabe von 0,2 g sank der Reststickstoff in 2 Stunden um 12 mg % und stieg nach drei Stunden langsam an.

Bei der therapeutisch üblichen Dosierung von 0,2 g Ferrostabil sieht man also durchweg ein deutliches Sinken der Reststickstoff-Werte im Blute.

Versuche 15 und 16.

Bei diesen beiden Patienten gab ich eine Dosis von 0,3 g Ferrostabil. Wie in allen anderen Fällen trat auch hier bereits nach einer Stunde prompt die Wirkung ein, und zwar stieg bei dieser Dosierung der Reststickstoffspiegel erheblich an, erreichte nach 2—3 Stunden den Höhepunkt und fiel in Fall 15 etwas ab, in Fall 16 dagegen blieb er auf gleicher Höhe. Da ich den Patienten nicht zumuten konnte, noch länger nüchtern zu bleiben, mußte ich meine Versuche nach 4—5 Stunden abbrechen.

Wie Klingelhöfer (11) in seiner Arbeit erwähnt, hat er die Tagesschwankungen des Reststickstoffes im menschlichen Blute in vielen Fällen genau verfolgt und gefunden, daß der Reststickstoff nach Nahrungsaufnahme etwas ansteigt, im übrigen aber beim gesunden Menschen keinen erheblichen Schwankungen im Laufe eines Tages unterworfen sind.

Versuche 17 und 18.

Im ersten Falle trat nach einer Stunde nach der Einnahme von 0,5 g Ferrostabil starkes Uebelsein und Erbrechen auf, der Reststickstoff stieg stark an und erreichte nach 4 Stunden einen Wert von 107 mg % gegenüber dem Ausgangswert von 64 mg %.

Im zweiten Fall hat der Patient nach der ersten Bestimmung vor der Einnahme von 0,5 g Ferrostabil ein Brötchen gegessen. Der Reststickstoff stieg daraufhin in der ersten Stunde schon etwas an und stieg nach der Eisengabe erheblich weiter, um dann langsam wieder zu sinken. — Der Anstieg, der durch eine Nahrungsaufnahme bewirkt wird, ist nicht so erheblich, als die Reststickstoff-Veränderungen nach der Gabe von Ferrostabil.

In den Versuchen 15 bis 18 sah ich bei den Dosen von 0,3 und 0,5 g Ferrostabil durchweg ein deutliches Ansteigen des Reststickstoffspiegels im Blute.

Dieser Anstieg kann vielleicht schon als toxisch bedingt aufgefaßt werden, zumal bei einzelnen Patienten Uebelkeit und Erbrechen auftraten. Die nun folgenden Versuche mit noch größeren Dosen müßten dann allerdings einen noch größeren Anstieg bewirken. Da, wie wir sehen, das nicht der Fall ist, wird hier bei diesen Dosierungen eine toxische Reststickstoff-Steigerung nicht anzunehmen sein.

Versuche 19 und 20.

Um auch die Wirkung noch höherer Eisendosen zu erfahren, kontrollierte ich den Reststickstoffspiegel im Blute bei Patienten, denen ich 0,8 g Ferrostabil gegeben hatte. Diese Einzelgabe ist wesentlich höher als man durchschnittlich zu therapeutischen Zwecken als Tagesdosis gibt.
Im ersten Fall trat nach 1½ Stunden Uebelkeit und Erbrechen auf. Der Reststickstoff war nach zwei Stunden um 24 mg % gesunken und stieg dann langsam wieder an. Der Patient hat allein auf die Eisengabe hin erbrochen, da ich alle sonstigen Störungen ausschließen konnte. In den beiden anderen Fällen wurde die hohe Dosis ohne jegliche Beschwerden vertragen. Auch sank der Reststickstoff-Spiegel deutlich und stieg nach 2—3 Stunden langsam wieder an.

Die hohen Ferrostabildosen wirken auf den Reststickstoffspiegel wiederum herabsetzend, während eigentlich nach den Erfahrungen mit den Dosierungen von 0,3 und 0,5 g Ferrostabil das Gegenteil zu erwarten gewesen wäre.

Aus den erwähnten Untersuchungen Büttners geht hervor, daß man aus Reststickstoffveränderungen auf die Oxydations- und Dissimilationsvorgänge im menschlichen Organismus Schlüsse ziehen kann. Somit läßt sich auch der Einfluß des Eisens auf den Reststickstoffspiegel praktisch verwerten. Wie die bereits erwähnten Arbeiten bei anderen, dem Eisen in gewisser Beziehung nahe stehenden Stoffen gezeigt haben (10—13), bedeutet die Herabsetzung des Reststickstoffes wahrscheinlich eine Hemmung der Dissimilation im menschlichen Organismus.

Die kleinen Schwankungen des Reststickstoffes bei den Untersuchungen der Fälle 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 9 sind zu sicheren Schlüssen nicht zu verwerten. Sehr interessant sind dagegen die Kurversuche, bei denen ich nach den verschiedenen Eisendosierungen ganz verschiedene Reststickstoff-Veränderungen gesehen habe.

Bei den anderen Stoffen wie Arsen, Phosphor und ähnlichen konnte auch schon eine unterschiedliche Wirkung bei niederen und hohen Dosen beobachtet werden. Eisen unterscheidet sich aber von diesen Stoffen dadurch, daß man bei ihm keine eigentlich toxisch wirkende Dosis bis jetzt hat feststellen können. Dabei ist aber zu beachten, daß man seither das Eisen in Form von Ferrum reductum u. a., also als Ferri-Eisen gegeben hat, dessen Resorption eine ganz andere war als bei dem hier gebrauchten Ferro-Eisen. Ich möchte annehmen, daß ich bei dem Ferrostabil mit einer Dosierung von 0,8 g in die Nähe einer gewissen Maximaldosis gekommen bin. Das Erbrechen bei den einzelnen Fällen dürfte darauf hinweisen.

Bei meinen Kurzversuchen habe ich festgestellt, daß das Ferrostabil in den therapeutisch gebräuchlichen Dosierungen von durchschnittlich 0.2 g den Reststickstoffspiegel im Blute herabsetzt, somit die Oxydation im Organismus hemmt und einen stärkeren Eiweißzerfall verhindert. Die Oxydationsprozesse bewirken ja einen Abbau der Eiweißstoffe in den Körperzellen und durch das Auftreten vermehrter Eiweiß-Abbauprodukte erhöht sich seinerseits wieder der Reststickstoffspiegel im Blute. Bei den höheren Dosen von 0.3 bis 0.5 g Ferrostabil steigt der Reststickstoffgehalt im Blute deutlich an, was auf eine erhöhte Oxydation schließen läßt. Gewöhnlich werden diese Dosen in der Therapie ja nur selten gegeben. — Bei den sehr hohen Einzeldosen von 0.8 g sinkt der Reststickstoffspiegel ab und wirken diese Mengen von Ferrostabil wieder oxydationshemmend.

Mit den gebräuchlichen Dosierungen, auf die ich später noch eingehender zu sprechen komme, erreicht man also neben dem günstigen Einfluß auf die Blutbildung und vor allem den Hämoglobinaufbau gleichzeitig eine verminderte Oxydation im menschlichen Organismus. Diese oxydationshemmende Wirkung des Eisens, insbesondere des Ferrostabils, bestätigt uns vollkommen die Ansicht der alten Aerzte, daß Eisen als Tonikum eine wesentliche Rolle spielt. Diese tonische Wirkung habe ich bei den Fällen schwerer Lungentuberkulose ganz gleichmäßig beobachten können.

Büttner war durch Beobachtungen, die er bei früheren Untersuchungen von Reststickstoff-Veränderungen im Blute nach Gabe von verschiedenen Stoffen machte, zu der Ansicht gekommen, daß eine Reticulocytose durch diese Stoffe auf dem Umweg über Eiweißspaltprodukte zustande käme. Daher vermutete er, daß auch durch das Eisen eine Reticulocytose nur auf diesem Wege entstehen würde. Nach seiner Ansicht müßte bei stärkerem Eiweißzerfall, also bei erhöhtem Reststickstoffspiegel nach Eisengabe eine vermehrte Zahl von vitalgranulierten Zellen im Blute zu finden sein. Wenn ich daraufhin meine Beobachtungen der Reststickstoff-Veränderungen bei den Versuchen 1—10 zum Vergleich heranziehe, so kann ich neben einer Vermehrung der Reticulocyten keine Erhöhung des Reststickstoffspiegels mit regelmäßig wiederkehrender Konstanz feststellen. Das Eisen wirkt zweifellos als direkter Reiz auf das Knochenmark und regt die Tätigkeit der Knochenmarkszellen an, was an einer Vermehrung der vitalgranulierten Zellen im Blute zu erkennen ist. Büttners Vermutung konnte ich durch meine Versuche und Beobachtungen der Reststickstoff-Veränderungen nicht bestätigen.

Was die Resorptionsgeschwindigkeit und Verträglichkeit des Ferrostabils betrifft, so habe ich bei meinen Untersuchungen recht interessante Feststellungen machen können. Vor allem konnte ich bei meinen Kurzversuchen deutlich genug sehen, daß ganz konstant schon nach einer Stunde die Wirkung eingetreten war. Die Tabellen 11—21 zeigen die rasche Resorption des Ferrostabils bei den nüchternen Patienten. Daß die Wirkung dem Ferrostabil allein zuzuschreiben ist, glaube ich bereits bestätigt zu haben. Es ist auch bei der Betrachtung der Pharmakologie und des Resorptionsvorganges des Eisens leicht verständlich, daß Ferro-Eisen leichter resorbiert wird als die sonst gebräuchlichen Eisen-

präparate, die nur Eisen in seiner 3-wertigen Form enthalten. Hierin zeichnet sich das Ferrostabil eben aus, daß es direkt resorbiert werden kann und nicht erst in eine andere Oxydationsstufe überführt werden muß.

In drei Fällen sah ich eine schlechte Verträglichkeit der Ferrostabildosis, die reichlich hoch gewählt war. Bei Fall 9 traten nach 5 Tagen bei einer Dosis von 3 mal täglich 0,5 g Ferrostabil Unbehagen und Uebelkeit auf. Die Patientin gab an, daß diese Beschwerden ganz regelmäßig eine Stunde nach dem Einnehmen der Dragees aufgetreten sind. Ich habe versuchsweise eine Einzelgabe fortgelassen und hatte damit auch schon die Beschwerden beseitigt. Ich setzte nun die Dosis auf 3 mal täglich 0,3 g herab, wonach ähnliche Beschwerden wie bei der höheren Dosierung nicht wieder auftraten. Man sieht auch an diesem Fall wieder deutlich das Einsetzen der Wirkung nach einer Stunde. Bei Fall 17 gab ich morgens der nüchternen Patientin, die eine Pleuritis durchgemacht hatte und jetzt völlig fieber- und beschwerdefrei war, für einen Kurzversuch 0,5 g Ferrostabil, also 10 Dragees. Ganz prompt nach einer Stunde traten Uebelkeit und starkes Erbrechen auf, wofür ich nur die Eisengabe anschuldigen konnte, da sich die Patientin sonst immer völlig wohl gefühlt hatte und eine andere Ursache für diese Erscheinungen nicht festzustellen war. Bei dieser Patientin stieg ja dann der Reststickstoff auch besonders hoch an. Durch diesen Fall kam ich auf den Gedanken, daß ich mit dieser Dosis nahe an einer toxischen Grenze für Ferrostabil sein müsse. Doch wurden dann von anderen Patienten noch höhere Dosen bis 0,8 g Ferrostabil ohne alle Beschwerden vertragen und ich sah nur in Fall 19 bei dem nüchternen Patienten nach 1½ Stunden starkes Erbrechen auftreten. Die Ursache für dieses Erbrechen ist auch nicht der Umstand, daß die Patienten nüchtern waren, denn die meisten anderen Patienten vertrugen die gleichen Dosen nüchtern ohne weiteres. Allerdings waren die Patienten nach der gerade überstandenen Krankheit noch im Rekonvaleszenzstadium, aber ohne jeglichen pathologischen Befund und ohne Störungen im Magen-Darmtraktus.

In der Literatur wurde bis jetzt eine toxische Wirkung des Eisens nach peroraler Gabe nicht beschrieben, doch ist sie nach der Verabreichung von haltbarem Ferro-Eisen nicht ganz auszuschließen, da hier ja ganz andere Verhältnisse in der Resorption vorliegen. Bei den früheren Eisenpräparaten wurde nur ein Teil resorbiert und dazu fand die Resorption nur sehr langsam statt. Das Ferrostabil wird meines Erachtens nicht nur bedeutend rascher, sondern auch vollständig im Magen resorbiert.

Die Verträglichkeit des Ferrostabils in den verschiedenen Dosierungen war außer den soeben beschriebenen drei Fällen durchweg sehr gut. Die Dragees wurden von den Patienten auch zum Teil vor dem Essen eingenommen, ohne daß sich in der Verträglichkeit oder Wirkung ein Unterschied zeigte. Auch konnte ich bei allen Patienten eine tonische Wirkung des Ferrostabils feststellen, indem sich der Appetit bedeutend besserte und die Patienten im großen und ganzen auch frischer aussahen.

Ergänzend zu den bisher im Schrifttum erschienenen Arbeiten über die Wirkung der Eisenpräparate, speziell des stabilisierten Ferrochlorids (Ferrostabils) konnte ich durch meine Versuche eine recht befriedigende

Beeinflussung und Besserung des Blutbildes auch bei geringen und mittelschweren sekundären Anaemien feststellen. Man hat ja allgemein dem Eisen schon lange einen wachstumsfördernden und stoffwechselanregenden Einfluß zugeschrieben und betont, daß es seinen guten Teil zu der Bedeutung der Lebensvorgänge im menschlichen Organismus beiträgt. Schon Heubner (14) hat 1912 die Hypothese aufgestellt, daß dem Chlorotischen die Fähigkeit fehle, das meist 3-wertige Eisen der Nahrung zu dem 2-wertigen Eisen des Blutfarbstoffes zu reduzieren. Uns ist heute durch die Möglichkeit, haltbares 2-wertiges Ferro-Eisen dem Patienten per os direkt zuzuführen, ein wichtiges therapeutisches Mittel gegeben.

Tabellen.

Tabelle 1.

Datum	Erythro.	Hb,g%	Retic.	Rest-N.
3. X. 34	4520000	11,2	—	13,4 mg%
5. X. 34	4000000	11,0	0,8%	—
	3 mal täglich 0,4 g Ferrostabil			
6. X. 34	—	—	—	12,6 mg%
8. X. 34	3040000	11,6	—	—
10. X. 34	4920000	12,8	0,9%	—
13. X. 34	3880000	12,5	1,0%	—
16. X. 34		—	—	16,0 mg%
18. X. 34	4540000	12,8	—	—
22. X. 34	4310000	13,0	—	—
23. X. 34	—	—	—	9,2 mg%
24. X. 34	4350000	13,2	—	—
29. X. 34	4590000	13,5	0,5%	—
2. XI. 34	—	—	—	15,8 mg%

Tabelle 2.

3. X. 34	4310000	10,0	—	14,0 mg%
5. X. 34	4100000	10,0	0,1%	—
	3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil			
8. X. 34	4500000	10,4	—	27,7 mg%
10. X. 34	3900000	11,0	0,2%	—
13. X. 34	4230000	11,0	0,7%	—
16. X. 34	—	—	—	13,4 mg%
18. X. 34	4750000	11,2	—	—
22. X. 34	4450000	12,0	—	—
23. X. 34	—	—	—	19,6 mg%
24. X. 34	4500000	12,0	—	—
29. X. 34	4860000	12,2	0,7%	—
2. XI. 34	—	—	—	16,0 mg%

Tabelle 3.

Datum	Erythro.	Hb,g%	Retic.	Rest-N.
3. X. 34	4490000	11,2	—	18,0 mg%
5. X. 34	4500000	11,2	0,5%	—
	3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil			
8. X. 34	3910000	11,2	—	13,9 mg%
10. X. 34	3570000	10,3	0,3%	—
13. X. 34	4120000	11,5	1,0%	—
	— am 13. und 14. X. kein Ferrostabil gegeben! —			
16. X. 34	—	—	—	15,1 mg%
18. X. 34	4070000	10,9	—	—
22. X. 34	4170000	10,4	—	—
23. X. 34	—	—	—	17,0 mg%
29. X. 34	3950000	11,0	0,5%	14,5 mg%

Tabelle 4.

3. X. 34	4210000	7,4	—	15,0 mg%
5. X. 34	4350000	7,4	0,8%	—
	3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil			
8. X. 34	4740000	9,0	—	21,0 mg%
10. X. 34	3910000	8,8	1,2%	—
13. X. 34	3950000	9,0	0,8%	—
	— am 13. und 14. X. kein Ferrostabil gegeben! —			
16. X. 34	—	—	—	16,8 mg%
18. X. 34	3120000	8,5	—	—
22. X. 34	4240000	8,7	—	16,8 mg%
24. X. 34	4300000	9,0	—	—
29. X. 34	4320000	9,5	0,8%	—
2. XI. 34	—	—	—	16,0 mg%

Tabelle 5.

3. X. 34	4700000	8,9	—	
5. X. 34	4730000	8,7	0,2%	
	3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil			
8. X. 34	4310000	10,0	—	
10. X. 34	4550000	10,5	0,6%	
13. X. 34	4630000	11,2	1,0%	
	— am 13. und 14. X. kein Ferrostabil gegeben! —			
18. X 34	4020000	10,3	—	
21. X. 34	— starke Haemoptoe! Injektion von Clauden! —			
22. X. 34	3670000	8,8	0,8%	
29. X. 34	4300000	10,7	—	
6. XI. 34	— starke Haemoptoe, Exitus! —			

Tabelle 6.

5. X. 34	3900000	11,5	0,1%	20,4 mg%
	3 mal täglich 0,4 g Ferrostabil			
8. X. 34	3680000	10,6	—	—

Datum	Erythro.	Hb,g%	Retic.	Rest-N.
10. X. 34	3770000	10,5	0,0%	—
13. X. 34	4480000	10,8	0,2%	16,0 mg%
	— am 13. und 14. kein Ferrostabil! —			
17. X. 34	— Kurzversuch: einmalige Morgengabe von 0,8 g —			
18. X. 34	4690000	11,6	—	18 mg%
22. X. 34	4990000	11,2	—	15 mg%
	— Entlassen! —			
Tabelle 7.				
20. IX. 34	3380000	8,8	—	
	3 mal täglich 1,0 g Ferrum reductum bis zum 24. 9. 34.			
26. IX. 34	4100000	9,7	—	
28. IX. 34	— **abdominale Radikaloperation!** —			
4. X. 34	3000000	7,3	5,6%	
	3 mal täglich 0,2 g Ferrostabil			
8. X. 34	3680000	7,8	2,0%	
11. X. 34	3370000	8,6	0,3%	
15. X. 34	3790000	9,3	—	
16. X. 34	3800000	10,0	—	
	— Entlassen! —			
Tabelle 8.				**Rest-N nach Mikro-Methode.**
19. X. 34	4850000	13,5	—	45 mg%
	3 mal täglich 0,3 g Ferrostabil			
22. X. 34	4950000	14,3	—	37 mg%
25. X. 34	4960000	14,2	—	40 mg%
26. X. 34	—	—	—	35 mg%
29. X. 34	5130000	13,8	—	43 mg%
1. XI. 34	5290000	13,8	—	—
3. XI. 34	5150000	14,0	—	24 mg%
6. XI. 34	—	—	—	40 mg%
8. XI. 34	5000000	14,2	—	—
Tabelle 9.				
19. X. 34	4240000	12,1	—	25 mg%
	3 mal täglich 0,5 g Ferrostabil			
22. X. 34	3340000	12,5	—	38 mg%
	Patientin bekommt etwa 1 Stunde nach dem Einnehmen der Dragees Uebelkeit und Brechreiz, daher:			
	3 mal täglich 0,3 g Ferrostabil			
26. X. 34	4420000	12,3	—	40 mg%
29. X. 34	4450000	12,5	—	59 mg%
1. XI. 34	4380000	12,7	—	—
2. XI. 34	—	—	—	45 mg%
3. XI. 34	4540000	12,9	—	—
6. XI. 34	—	—	—	33 mg%
8. XI. 34	4520000	13,0	—	—

Tabelle 10.

Datum	Erythro.	Hb,g%	Retic.	Rest-N.
27. IX. 34	Forceps aus 2. H. H. L. (Frauenklinik)			
1.—3. X. 34	**3 mal täglich, 1,0 g Ferrum reductum.**			
4. X. 34	2900000	9,2	2,0%	—
	3 mal täglich 0,1 g Ferrostabil			
8. X. 34	3490000	10,0	—	—
11. X. 34	3660000	10,2	—	—
13. X. 34	3800000	10,4	—	—
	— Entlassen! —			

Kurzversuche:

Reststickstoff-Bestimmungen im Verlauf einiger Stunden nach verschiedenen Dosen von Ferrostabil mit der Mikro-Methode nach Bang.

Tabelle 11.

1. 8.35 Uhr = 39 mg %
   0,2 g Ferrostabil
2. 9.35 Uhr = 47 mg %
3. 10.35 Uhr = 45 mg %
4. 11.35 Uhr = 38 mg %
5. 12.35 Uhr = 29 mg %

Tabelle 12.

1. 8.00 Uhr = 56 mg %
   0,2 g Ferrostabil
2. 9.00 Uhr = 27 mg %
3. 10.00 Uhr = 32 mg %
4. 11.00 Uhr = 36 mg %
5. 12.00 Uhr = 25 mg %
6. 13.00 Uhr = 31 mg %

Tabelle 13.

1. 8.00 Uhr = 40 mg %
2. 9.00 Uhr = 40 mg %
   0,2 g Ferrostabil
3. 10.00 Uhr = 24 mg %
4. 11.00 Uhr = 26 mg %
5. 12.30 Uhr = 40 mg %

Tabelle 14.

1. 8.00 Uhr = 37 mg %
2. 9.00 Uhr = 35 mg %
   0,2 g Ferrostabil
3. 10.00 Uhr = 31 mg %
4. 11.00 Uhr = 23 mg %
5. 12.30 Uhr = 28 mg %

Tabelle 15.

1. 8.00 Uhr = 21 mg %
   0,3 g Ferrostabil
2. 9.00 Uhr = 36 mg %
3. 10.00 Uhr = 39 mg %
4. 11.00 Uhr = 42 mg %
5. 12.00 Uhr = 31 mg %
6. 13.00 Uhr = 37 mg %

Tabelle 16.

1. 8.45 Uhr = 20 mg %
   0,3 g Ferrostabil
2. 9.45 Uhr = 42 mg %
3. 10.45 Uhr = 42 mg %
4. 11.45 Uhr = 44 mg %
5. 12.45 Uhr = 44 mg %

Tabelle 17.

1. 8.30 Uhr = 64 mg %
   0,5 g Ferrostabil
2. 9.30 Uhr = 72 mg %
3. 10.30 Uhr = 91 mg %
4. 11.30 Uhr = 95 mg %
5. 12.30 Uhr =107 mg %

Tabelle 18.

1. 8.15 Uhr = 64 mg % (Essen!)
2. 9.15 Uhr = 68 mg %
   0,5 g Ferrostabil
3. 10.00 Uhr = 84 mg %
4. 11.00 Uhr = 70 mg %
5. 12.00 Uhr = 68 mg %
6. 13.00 Uhr = 60 mg %

Tabelle 19.

1. 7.45 Uhr = 56 mg %
   0,8 g Ferrostabil
2. 8.45 Uhr = 49 mg %
   9.15 Uhr = starkes Erbrechen ! !
3. 10.30 Uhr = 32 mg %
4. 11.30 Uhr = 54 mg %
5. 12.30 Uhr = 57 mg %

Tabelle 20.

1. 8.00 Uhr = 41 mg %
   0,8 g Ferrostabil
2. 9.00 Uhr = 34 mg %
3. 10.00 Uhr = 26 mg %
4. 11.00 Uhr = 24 mg %
5. 12.00 Uhr = 46 mg %

Tabelle 21.

1. 8.00 Uhr = 38 mg %
   0,8 g Ferrostabil
2. 9.00 Uhr = 29 mg %
3. 10.00 Uhr = 16 mg %
4. 11.00 Uhr = 23 mg %
5. 12.00 Uhr = 31 mg %

Zusammenfassung:

Ferrostabil in seinen normal verwendeten Dosen von 3 mal täglich 0,1 bis 0,2 g zeigt einen prompten Anstieg der Erythrocyten und eine konstante Zunahme des Blutfarbstoffes auch bei solchen Anaemien, die keine Neigung zu einer Spontanremission zeigen. Bei diesen therapeutisch gebräuchlichen Dosierungen wird der Reststickstoffspiegel, sofern er erhöht ist, im Blute deutlich herabgesetzt, was eine oxydationshemmende Wirkung bedeutet. Die Reticulocytose nach Eisengaben findet nicht auf dem Umweg über Eiweißspaltprodukte statt. Eisen wird mit Recht ein Tonikum genannt.

Schrifttumsangaben:

1. Starkenstein „Ueber die Pharmakologie des Eisens", aus dem Handbuch der experimentellen Pharmakologie von A. Heffter, fortgeführt von W. Heubner-Berlin.
2. Baur, 8. Jahresbericht der mittelrheinischen Studiengesellschaft für Klimatologie und Balneologie.
3. A. Hunkel und Anselm, Pflügers Archiv 61, 595, 1895.
4. Morawitz, Dtsch. Med. Wschr. 50, 31661, 1920.
5. Meyer und Williams, Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 1881, Band 13.
6. A. Wagner, Med. Klinik 1933, Nr. 15.
7. J. W. Schmitz, Med. Klinik 1933, Nr. 47.
8. Naegeli, Schweizer Med. Wschr. 50, 31, 661, 1920.
9. Meyer-Gottlieb „Die exp. Pharmakologie" 1921.
10. Büttner, Arch. f. d. ges. exp. Med. 1933.
11. Klingelhöfer, Dissertation 1933, Gießen.
12. Ohnacker, Dissertation 1933, Gießen.
13. Weimar, Dissertation 1934, Gießen.
14. Heubner, Therap. Monatsheft 1912, Bd. 26, Seite 44.

Lebenslauf.

Ich, Hans Petsch, wurde am 25. August 1908 zu Runkel an der Lahn als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Rudolf Petsch und seiner Frau Erika geb. Bücking geboren. Ostern 1914 kam ich in die dortige Volksschule und Frühjahr 1915 in die Vorschule in Gießen, wohin meine Eltern übergesiedelt waren. Dort trat ich dann in die Sexta des Landgraf Ludwig-Gymnasiums ein, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Im Sommer-Semester 1928 begann ich in Gießen das Studium der Medizin, studierte im 7. und 8. Semester in Freiburg im Breisgau, dann wieder in Gießen. Im Herbst 1931 bestand ich in Freiburg im Breisgau die ärztliche Vorprüfung und am 18. Juni 1934 in Gießen das ärztliche Staatsexamen. Anschließend bis 15. Dezember 1934 war ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik zu Gießen, dann auf der chirurgischen Abteilung des Heiliggeist-Hospitals zu Frankfurt am Main. Am 19. Juni 1935 erhielt ich die Approbation als Arzt.